UNIVERSITE DE PARIS V — RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

96

ANNÉE 1973

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Thérèse ADAM
Née le 11 juin 1942, à Paris 15e

Présentée et soutenue publiquement le 1973

LA RETINOPATHIE DU PREMATURE COMPLICATION DE L'OXYGENOTHERAPIE

CINQ OBSERVATIONS

Président : M. A. MINKOWSKI, Professeur

PARIS — 1973

UNIVERSITE DE PARIS V — RENE DESCARTES
FACULTE DE MEDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1973 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie-Thérèse ADAM
Née le 11 juin 1942, à Paris 15e

Présentée et soutenue publiquement le 1973

LA RETINOPATHIE DU PREMATURE COMPLICATION DE L'OXYGENOTHERAPIE

CINQ OBSERVATIONS

Président : M. A. MINKOWSKI, Professeur

PARIS — 1973

UNIV.
LUTHER
SEM.

A MES PARENTS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548020_0029

A MON MAITRE LE PROFESSEUR A. MINKOWSKI

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour nous avoir enseigné et appris à aimer la néonatologie

A MADAME LE DOCTEUR AMIEL

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans sa réalisation. Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A tout le Personnel du Centre de Réanimation Florence GELLER, en remerciement de sa collaboration.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur FEVRE

Monsieur le Professeur DIRIART

Monsieur le Professeur MINKOWSKI

Monsieur le Professeur SERINGE

Monsieur le Professeur ROYER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SATGE

Qui a accepté de nous confier
des fonctions d'Interne dans
son service, en témoignage de
notre reconnaissance.

LA RETINOPATHIE DU PREMATURE, COMPLICATION DE L'OXYGENOTHERAPIE - CINQ OBSERVATIONS

P L A N

- Historique
- Description et physiopathologie des lésions
- Les méthodes de l'oxygénation contrôlée
  - leurs applications
  - leurs résultats
- Les 5 observations
- Discussion
- Conclusions.

INTRODUCTION

Les régles de l'utilisation de l'oxygène à la période néonatale ont évolué en trois phases au cours des trente dernières années.

I°/ La première description de la fibroplasie rétrolentale chez le prématuré remonte à la publication de Terry en I942.

L'usage de l'oxygène est alors libre et le reste jusqu'en I950.

La fibroplasie est la cause la plus fréquente de cécité chez l'enfant.

2°/ De I952 à I954 apparaissent des publications sur la responsabilité de l'oxygène dans la cécité des anciens prématurés, responsabilité définitivement démontrée en I956 aux U.S.A. par une large étude rendomisée.

La conception pathogénique est la suivante :

une première phase de vasoconstriction des vaisseaux rétiniens immatures est directement sous la dépendance de la Pa02. Si l'hyperoxie est de courte durée, cette vasoconstriction est régressive. Au delà d'une certaine durée, mal précisée, qui n'excède peut être pas 20 minutes, elle n'est plus régressive et entraine la phase dite évolutive : l'hypoxie régionale due à l'oblitération vasculaire aboutit successivement à la

dilatation des vaisseaux proximaux,, puis à une néo-vascularisation et à un oedème rétinien dans les zones ischémiques de la rétine. Oedème et hémorragies aboutissent au décollement rétinien.

Dans 75/I00 des cas environ, l'évolution s'arrête à un des stades décrits et permet une fonction visuelle. Dans 25/I00 des cas approximativement une phase cicatricielle s'installe, pouvant aboutir à des dégâts considérables qui s'organisent entre le troisième et le sixième mois de la vie.

La conclusion de ces faits a abouti à une politique de resctriction de l'oxygène, une concentration inférieure à 40/I00 représentant grossièrement la limite de sécurité : la fibroplasie disparait alors à peu près complètement.

3°/ En I960 et les années suivantes, il apparait de plus en plus évident que cette restriction systématique de l'oxygène est responsable d'une part d'une augmentation de la mortalité dans la maladie des membranes hyalines, d'autre part d'une augmentation de la morbidité neurologique chez les survivants.

Les rapides progrès des connaissances sur la physiopathologie de la maladie des membranes hyalines ont alors abouti à plus de souplesse et de précision dans le maniement de l'oxygène : les mesures répétées et le maintien dans une zone de sécurité des pressions partielles d'oxygène dans le sang artériel est la conduite adoptée dans tous les centres de réanimation néonatale.

Cependant la limite de sécurité reste imprécise, il semble actuellement vraisemblable que toute Pa02 supérieure à I00 mm HG puisse entrainer des modifications vasculaires au niveau de la rétine. Ce chiffre est considérablement plus bas que les limites antérieurement admises, de l'ordre de I50 à I60 mm de Hg.

La durée au delà de laquelle la vasoconstriction n'est plus réversible n'est pas mieux connue.

Le degré de prématurité entrainant un risque rétinien est remis en question:

s'il rest vrai que le risque de rétinopathie est en relation inverse du poids de naissance et donc majeur chez les moins de I.500 g, beaucoup plus léger au delà de 2.000 g, quelques cas sont cependant rapportés après 37 semaines d'âge gestationnel.

La méthode d'oxygénation contrôlée reste cependant la seule méthode raisonnable actuellement.

Elle sera rapidement décrite le but étant d'obtenir des Pa02 le plus proche possible de I00 mm Hg et de recontrôler chaque 6 heures ou plus souvent.

Cinq observations de rétinopathies qui ont échappé à ce contrôle seront ensuite analysées.

Elles ont été recueillies dans deux centres néonataux parisiens, pendant une période de 5 ans, de I967 à I972.

Elle permettent de définir pour la pratique un certain nombre de situations dangereuses et donc d'exercer une plus grande vigilance.

L'apport de l'ophtalmoscopie comme moyen de surveillance de l'oxygénation sera exposé.

HISTORIQUE

- En I942 Terry (42) décrivait le premier une anomalie du fond d'oeil d'un enfant alors âgé de 6 mois mais né prématurément au terme de 7 mois. Il s'agissait de la présence d'une masse opaque grisâtre derrière le cristallin, cette lésion était bilatérale.

  Il se posait alors le problème de savoir si cette masse était due à un reste de la tunique vasculaire du cristallin ou à la persistance du réseau vasculaire du vitré primitif.

  Il signalait l'intérêt d'étudier les rapports possibles entre cette anomalie et la prématurité ainsi que sa fréquence et d'éventuelles possibilités thérapeutiques.

- En I943 Terry (43) regroupait dans une publication 7 cas personnels et 8 cas relevés dans la littérature d'enfants né prématurément au terme de 7 mois, pesant entre I.200 g et I.500 g et présentant les mêmes lésions au fond d'oeil, lésions apparues entre un mois et 6 mois d'âge et consistent en :

  a) la persistance de la tunique vasculaire du cristallin.

  b) la présence d'un tissu derrière le cristallin

  c) la persistance du caractère foetal du vitré avec sa structure fibrillaire.

Divers traitements avaient été tentés : radiothérapie, diathermie et même chirurgie mais ils s'étaient révélés inefficaces et dangereux.

Terry pensait alors que ces lésions qui se voyaient chez les prématurés étaient dues à la persistance de formations primitives qui n'avaient pas régressé pour une raison inconnue. Diverses hypothèses étaient citées :

- existence de changements circulatoires à la naissance
- rôle de la lumière frappant un oeil encore immature
- utilisation de drogues nouvelles
- immaturité enzymatique.

Dans les années suivantes de nombreuses publications firent état de cas identiques et en I948 Reese (32) estimait que un tiers des cécités vues à l'âge préscolaire étaient dues à la R.L.F. et qu'aux U.S.A. les cas de R.L.F. dépassaient la somme de toutes les autres causes de cécité chez l'enfant.

Jusqu'en I950 on estimait que cette lésion était due à la persistance de structures fœtales.

- En I949 Owens et Owens (26) suggèraient la possibilité de l'origine vasculaire de ces lésions; théorie reposant sur l'étude de 2I4 prématurés suivis par de nombreux fond d'yeux de la naissance à un an. Ils notaient ainsi que le système hyaloïdien disparaissait rapidement dans la période néo natale et ne participait en rien à la formation de la membrane opaque et ils signalaient qu'une dilatation des artères et des veines précédait les phases prolifératives et étaient ainsi la première manifestation ophtalmologique décelable.

- En I95I Friedenwald et al (I6) apportaient l'étude histologique de cette anomalie.

Pendant toute cette période les prématurés étaient tous très largement oxygénés; les progrès réalisés dans la construction des incubateurs ayant permis d'obtenir de hautes concentrations d'oxygène et Wilson ayant démontré la possibilité d'abaisser le nombre des apnées et de faire disparaitre le rythme périodique grâce à une oxygénothérapie intensive.

Le rôle néfaste joué par l'utilisation généralisée dans les centres de prématurés de fortes concentrations d'oxygène a été fortement suspecté par les cliniciens dans divers pays avant d'être confirmé par des expériences sur divers animaux et par les résultats d'un essai thérapeutique.

- Auparavant de nombreuses étiologies avaient été proposées, Zacharias (45) en I952 en donnait une longue liste dans laquelle on pouvait relever le rôle présumé joué par des facteurs pré-nataux (maladie maternelle, gain de poids pendant la grossesse, rang dans la parité etc..) et des facteurs post nataux (saison, infections, conditions d'alimentation, exposition à la lumière etc...)

Owens et Owens (27) pendant longtemps ont proclamé le rôle d'un déficit en vitamine E tandis que Szewcyzk (4I) retenait le rôle néfaste de l'anoxie. Dans une étude portant sur 6I0 enfants prématurés dans un hôpital de l'Illinois, il signalait :

I°/ que ceux qui avaient eu une RLF étaient demeurés dix jours de plus au moins en incubateur donc qu'ils avaient eu plus longtemps que les autres besoin d'oxygène et qu'ils avaient donc été plus longtemps en anoxie relative.

2°/ qu'en plus du rôle joué par l'anoxie il fallait incriminé le retrait brutal de l'oxygénothérapie chez ces prématurés retrait trop rapide qui ne permettait pas aux tissus oculaires de s'habituer à de nouvelles concentrations d'oxygène.

Pour étayer cette théorie il signalait qu'en I950 sur 347 enfants il y avait eu 8 cas de RLF alors qu'en I95I sur 263 prématurés il y en avait eu 20 atteints de RLF; or en I95I les enfants étaient sevrés plus brutalement puisque l'on baissait l'oxygène en trois jours seulement alors qu'en I950 on mettait une semaine.

- La première en I95I Kate Campbell entrevoyait la possibilité d'une relation de cause à effet entre l'hyperoxygénothérapie et la RLF. Elle notait une différence sensible du nombre des RLF, dans divers centres de prématurés d'Australie, alors que le seul changement apporté dans les soins prodigués à ces enfants était l'apport plus ou moins élevé d'oxygène.

- En Angleterre Crosse et Evans (I4) à la même époque soulignaient qu'à Birmingham le seul facteur qui était parallèle à la courbe croissante de l'incidence de la RLF était l'utilisation de plus en plus large de l'oxygène dans ces centres.

- Ryan (35) aux Etats-Unis signalait également que dans son hôpital il n'y avait jamais eu de cas de RLF avant l'utilisation de fortes concentrations d'oxygène.

- C'est alors que Patz et ses collaborateurs entreprirent un essai thérapeutique.

La publication de I952 exposait les résultats de trois années d'études faites dans le Gallinger Municipal Hospital (28)

Tous les enfants pesant moins de 2,500 grammes nés ou dirigés dans cet hôpital étaient placés dans la nursery et divisés en deux groupes. La répartition se faisait au hasard et ne tenait compte ni du poids de naissance ni d'une éventuelle pathologie.

Dans le premier groupe les enfants étaient maintenus sous 65 à 70 % d'oxygène pendant quatre à sept semaines. Dans le second ils ne recevraient que moins de 40 % d'oxygène. Les autres soins de routine étaient identiques dans les deux groupes.

Toutes les huit heures la concentration d'oxygène était vérifiée et des examens ophtalmologiques étaient pratiqués régulièrement jusqu'à l'âge de six mois.

Soixante cinq nouveaux nés furent retenus dans l'essai :

- sur vingt huit enfants soumis à des concentration élevées d'oxygène, onze n'ont présenté aucune anomalie oculaire, dix ont eu des lésions minimes et sept d'importants désordres correspondant aux stades III et IV de la classification d'Owens et Owens.

- sur trente sept enfants laissés sous moins de 40 % d'oxygène aucun n'a eu de lésions importantes irréversibles, et six ont eu des lésions correspondant aux stades I et II. Trente et un n'ayant eu aucun désordre oculaire.

<u>En résumé</u> : 25 % des rétinopathies apparues étaient graves puisque classées dans les stades III et IV et toutes étaient surve-

nues chez des prématurés traités par de fortes concentrations d'oxygène.

Le rôle de l'oxygènothérapie à haute concentration était démontré mais le fait que l'on ait eu également des lésions de RLF chez six enfants ayant reçu peu d'oxygène laissait entrevoir la possibilité d'autres facteurs intrigués.

- En I956 Kinsey (I9) relatait une expérience similaire : pendant un an dix huit hôpitaux acceptèrent de participer à une même étude : cinquante trois enfants pris au hasard étaient soumis à l'oxygénothérapie dite de routine à cette époque c'est-à-dire autour de 70 % et cinq centtrente trois enfants au contraire ne recevaient que moins de 40 % d'oxygène.

Les résultats furent les suivants :

- le taux de mortalité dans les deux groupes n'avait pas varié de façon significative.

- il y avait deux fois plus de cas de RLF en phase active dans le groupe des enfants placés en oxygénothérapie de routine et trois fois et demi plus de cas de RLF en phase cicatricielle dans ce même groupe.

- le nombre de cas de RLF augmentait rapidement avec la longueur de la durée d'exposition.

- les enfants atteints avaient tous un petit poids de naissance.

- en dernier lieu il signalait que les jumeaux étaient plus souvent atteints.

La responsabilité de l'oxygénothérapie était dénoncée; elle le fut également lors d'expériences en pathologie animale qui seront décrites à propos de la pathogénie de la lésion.

A partir de cette période l'usage de l'oxygène est réglementé et les prématurés ne sont plus soumis à des concentrations d'oxygène supérieures à 40 %. On obtint alors entre I954 et I960 une quasi disparition des cas de RLF : la démonstration était éclatante.

Mais en I960 Avery et Oppenheimer (8) lancèrent un cri d'alarme : il semblait bien que cette politique de restriction aveugle et non adaptée à l'état respiratoire des prématurés avait abouti à une augmentation de la mortalité en générale et surtout du nombre de décès par maladie des membranes hyalines.

En effet en comparant deux groupes d'enfants traités à l'hôpital John Hopkins de Baltimore on notait ces faits :

- pendant les années I944-48 l'oxygénothérapie était libre, alors qu'entre I954-58, elle était contrôlée

- la mortalité générale fut de 8,2 % pour les enfants entre I.000 g et 2.500 g dans la première période alors qu'elle atteignit I2,5 % dans la deuxième.

- Sur 265 autopsies d'enfants de plus de I.000 grammes il y avait I;5 % de lésions pulmonaires dans la période 44-48 et 3,8 % de ces mêmes atteintes entre I954 et I958.

- Le nombre des décès par maladie des membranes hyalines fut de 2I,9 % lors du libre usage de l'oxygène alors qu'il fut de

26,2 % lors de la période où l'on ne dépassait jamais une concentration supérieure à 40 % dans l'incubateur.

Ainsi donc si la politique de restriction avait entrainé la disparition ou presque de la RLF, elle semblait nettement dans son application stricte et aveugle responsable d'une augmentation de la mortalité générale et surtout des décès par détresse respiratoire. Or aux Etats-Unis on estimait que I0 % des enfants de moins de 2.500 grammes soit 40.000 environ par an présentaient un tel syndrôme et étaient donc menacés.

En résumé : au début des années I960 les lésions de la RLF étaient bien connues leur étiologie démontrée, mais le contrôle de l'oxygénothérapie, ses limites et ses principes restaient à définir.

De nouvelles règles s'élaborent alors, elles sont décrites plus loin.

II Description et Physiopathologie des lésions

Au cours des années 52-53 la confirmation du rôle néfaste, joué par l'oxygénation dans la constitution des lésions de RLF, fut donnée simultanément par trois laboratoires qui avaient travaillé indépendamment, en Suède (I7), en Angleterre (3) et aux Etats-Unis (29).

A/ Physiopathologie

- Ashton et al (4 - 5 - 6) décrivaient chez de petits chats prématurés placés sous 70 à 80 % d'oxygène l'évolution des lésions observée, au fond d'oeil :

  - au bout de cinq minutes ils notaient une vasocontriction artériolaire et une oblitération des capillaires.

  - après I0 minutes apparaissaient une vaso-dilatation artériolaire et une réouverture des capillaires

  - si l'hyperoxygénothérapie était maintenue longtemps (au delà de cinq heures dans leur expérimentation) la vasconstriction et l'oblitération étaient définitives et aboutissaient à des lésions irréversibles.

- La vasoconstriction était bien sous la dépendance de la pression partielle d'oxygène dans la circulation artérielle (Pa02) et non sous celle de la concentration d'oxygène présente dans l'air ambiant. En effet sur un oeil détaché de la circulation générale et plongé dans une atmosphère enrichie en

oxygène, un peu de cet oxygène peut diffuser à travers la cornée mais le taux est trop faible pour provoquer une quelconque anomalie des vaisseaux rétiniens.

- On ne peut obtenir une vasooblitération qu'en cas de vaisseaux immatures.

Dans leurs divers expériences portant sur des chats, des opossums ou des rats Ashton et Patz ont démontré que seuls les animaux immatures développaient des lésions de RLF, les animaux adultes avaient tous des FO normaux à la fin de l'expérimentation la toxicité de l'oxygène étant chez eux maximum au niveau pulmonaire.

D'après les études faites sur de nombreuses coupes histologiques de fond d'yeux d'animaux et de foetus humains à différents âges gestationnels (Terry en I947 (44) et Patz en I969 (3I),) la vascularisation de la rétine est quasi complète après huit mois de gestation et, à terme, seule la partie périphérique de la partie temporale n'est pas encore complètement vascularisée.

- La durée d'exposition joue également un grand rôle :

des opossums et des rats immatures placés sous 70 % d'oxygène mais de façon discontinue n'ont jamais présenté de lésions oculaires alors que dans toutes les expérimentations faites en oxygène élevé et continu il y a eu un pourcentage important d'animaux présentant des lésions, pourcentage d'autant plus élevé que les animaux étaient restés plus longtemps soumis à une hyperoxygénation.

- La responsabilité d'aucun autre facteur n'a jamais pu être mise en évidence lors de ces diverses expériences. Ainsi doit-on rejeter le rôle donné par certains auteurs aux variations de la pa CO2, du pH ou à l'influence d'un retrait lent ou rapide de l'oxygène.

En résumé : d'après ces trois auteurs les effets de l'oxygène sur la rétine dépendent :

1 - de l'état de maturité des vaisseaux rétiniens

2 - de la durée d'exposition

3 - de la concentration de l'oxygène dans le sang et non dans l'air.

La vasoconstriction est donc le premier stade de la RLF. Si elle ne dure qu'un court instant elle sera reversible, sinon surviendra la deuxième phase dite évolutive qui aboutira à une troisième phase cicatricielle de gravité plus ou moins grande.

Le mécanisme de cette évolution est le suivant : l'hypoxie induite par la vasooblitération des capillaires d'un territoire entraine une vasodilatation des vaisseaux voisins et une prolifération de néovaisseaux dans les régions ischémiques. Or ces vaisseaux ont une perméabilité anormalément grande ce qui entraine oedème et hémorragies. L'organisation et le remaniement de ces régions produisent des tractions sur la rétine et aboutissent à des décollements plus ou moins complets, le dernier stade étant l'atrophie et la transformation fibreuse d'une partie ou de la totalité de la rétine.

B/ Anatomie Pathologique

- A la phase de vasoconstriction irréversible correspondent des images de dégenerescence de l'endothélium des capillaires avec obstruction de la lumière de ces vaisseaux.

- Les premières modifications de la phase active consistent en une prolifération de l'endothélium des capillaires rétiniens réalisant l'aspect de véritables "touffes" glomérulaires.

- dans un stade ultérieur la rétine apparait épaissie et est le siège d'une néovascularisation. Les vaisseaux anormaux traversent la limitante interne et envahissant le vitré; des hémorragies rétiniennes et vitréennes surviennent ensuite.

- le tout aboutit au décollement de la rétine qui forme des plis en arrière du cristallin dont elle est séparée par un tissu fibrillaire, mésenhymateux pour les uns (Ashton), glial pour les autres (Reese).

Il faut noter également trois signes négatifs utiles au diagnostic :

- il n'y a pas persistance de la tunique vasculaire du cristallin.

- il n'y a pas d'anomalies iriennes et les procès ciliaires sont indemnes.

Plusieurs autres maladies ou malformations peuvent en effet simuler la RLF.

La plus importante à connaître est le retinoblastome, tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant (une pour vingt mille naissances), qui diagnostiquée tôt doit être traitée par radiothérapie et chimiothérapie. Cette lésion est le plus souvent unilatérale, elle s'accompagne de microphtalmie, elle ne frappe pas seulement les prématurés, et des examens radiographiques et endographiques spécialisés permettent d'en faire le diagnostic.

C) Etude Clinique

Les premiers signes de la phase active qui elle même succède au stade de vasoconstriction, rarement décelé, mais dont l'intérêt prophylactique peut être important, surviennent entre la cinquième et la dixième semaine de vie chez un enfant prématuré, pesant le plus souvent moins de I.500 grammes et soumis pour des raisons variables à une hyperoxygénothérapie.

Une classification en stades évolutifs a été établie en I953 aux U.S.A. par Reese et al (33), elle a été modifiée par Patz (3I) en I969. Cinq stades ont ainsi été décrits :

- Stade I :

  Dilatation et sinuosités des vaisseaux rétiniens, avec ou sans hémorragies, avec parfois néo-vascularisation précoce à l'extrême périphérie.

- Stade II :

  Même aspect vasculaire auquel s'ajoute un léger oedème périphérique habituellement accompagné d'hémorragies, avec ou sans trouble vitréen.

- Stade III :

Même aspect auquel s'ajoute un net décollement rétinien périphérique

- Stade IV :

Large décollement annulaire ou hémisphérique

- Stade V :

. Décollement total

Fort heureusement dans 75 % des cas environ, l'évolution s'arrête à l'un des stades décrits, la régression peut être totale (cas I et II) ou s'accompagner de séquelles plus ou moins importantes (III et IV). Mais 25 % des cas évoluent jusqu'au stade terminal.

La phase d'installation des séquelles ou phase cicatricielle dure de 3 à 6 mois.

Elle a également été divisée en cinq degrés de sévérité croissante :

Stade I : Modifications mineures

Masse très limitée de tissu opaque siègeant à la périphérie, sans décollement rétinien

Stade II :

Déformation de la papille

Organisation rétino-vitréenne en périphérie

Zones de décollement rétinien localisées

Stade III

Décollement cicatriciel avec plis rétiniens allant jusqu'à la papille

Stade IV

Masse cicatricielle rétrolentale incomplète recouvrant une partie de l'aire pupillaire.

Stade V

Décollement total
La rétine formant de nombreux plis se trouve massée derrière le cristallin recouvrant entièrement l'aire pupillaire.

A noter que les stades I et II laissent une vision utile. L'acuité conservée au stade III est entre 5/200 et 20/50. Les deux derniers stades impliquent une cécité totale.

Les Méthodes de l'Oxygénation contrôlée - Leurs applications - Leurs résultats

En 1960 Avery et Oppenheimer (8) avaient laissé entendre que la politique de restriction de l'oxygène pourrait être responsable d'une augmentation des décès par maladie des membranes hyalines. A la même époque Mac Donald (24) attirait l'attention sur l'augmentation de la morbidité neurologique chez les survivants; elle remarquait chez les enfants de trente et une semaines ou moins une relation inverse entre la diplégie spastique et la RLF selon la durée de l'oxygènothérapie.

Il apparaissait donc pour de nombreux pédiatres qu'une politique de restriction aveugle de l'oxygénothérapie était néfaste dans le cas des désordres pulmonaires ou cardiovasculaires qui peuvent survenir dans la période néo-natale et qu'il convenait de manier l'oxygène avec plus de souplesse.

Les rapides progrès des connaissances sur la physiopathologie de la maladie des membranes hyalines, ainsi que les progrès des techniques de prélèvements de sang artériel (cathétérisme artériel ombilical) et de mesure (microméthodes), ont permis une plus grande précision dans l'indication et le maniement de l'oxygénothérapie dans la période néonatale.

- Rappel des mécanismes de l'hypoxie dans la maladie des membrane hyalines

Ils sont au nombre de deux et s'intriguent :

1°) - l'hypoventilation alvéolaire est due à l'insuffisance de secrétion d'un complexe lipoprotéique appelé surfactant secrété par les cellules alvéolaires de type II Son rôle est d'abaisser la tension superficielle au cours de l'expiration et d'empêcher ainsi les alvéoles de se collaber complètement à chaque expiration. Son absence entraine une augmentation considérable du travail musculaire avec comme conséquence une augmentation de la consommation d'oxygène, donc une majoration de l'hypoxie, et un épuisement musculaire.

2°) - La vasoconstriction pulmonaire, conséquence de l'anoxie et de l'acidose par action directe sur le lit artériel pulmonaire, entraine la persistance d'un type circulatoire foetal : une partie plus ou moins importante du sang passe directement dans la circulation systémique par le foramen ovale ou le canal artériel (40).

Ce shunt veino-artériel peut être calculé par une méthode simple, ou "test d'hyperoxie" : lorsque l'on fait inhaler de l'oxygène pur à un enfant pendant une quinzaine de minutes, la pression partielle d'oxygène dans l'alvéole sera égale à la pression barométrique diminuée de la pression partielle de vapeur d'eau et de la pression partielle de gaz carbonique, soit 673 mmHg. Les pressions partielles d'oxygène dans le sang capillaire s'équilibrent avec les pressions partielles dans l'air alvéolaire, tout abaissement de la Pa02 témoigne donc d'un shunt veino artériel, sans pour autant pouvoir situer son siège, qu'il soit intra cardiaque ou intra pulmonaire. Des courbes permettent de calculer

rapidement l'importance de ce shunt lorsque l'on connait la PaO2 d'un enfant placé sous une FiO2 également connue (Klaus et Meyer (20)), et d'apprécier ainsi la gravité de la maladie.

- Méthodes de l'oxygénation contrôlée, appliquées dans de nombreux services de réanimation néonatale entre I960 et I968.

  - L'oxygène est délivré directement dans l'isolette lorsque de petites concentrations suffisent, sinon il est humidifié chauffé et parvient à l'enfant à l'intérieur d'une enceinte en plastique ajustée autour de son cou.

  - La concentration d'oxygène inhalé est vérifiée fréquemment à l'aide d'un oxymètre. Certains appareils permettent un contrôle continu. La simple connaissance du nombre de litres délivrés est absolument insuffisante. Ces analyseurs d'oxygène sont très fragiles et ils doivent être régulièrement vérifiés et étalonnés.

  - L'ajustement des concentrations d'oxygène inhalé nécessite un contrôle régulier de la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel (les mesures effectuées sur sang capillaire prélevé au talon ne sont pas valables. Koch et Wendel (2I) ont comparé chez trente six enfants les résultats de PaO2, pCO2 et pH obtenus par prélèvements artériels et capillaires simultanés; ils n'ont jamais obtenu de corrélation pour les pO2, après quarante huit heures de vie les résultats des pCO2 et pH sont eux comparables).

La technique la plus simple pour effectuer de nombreux contrôles artériels est la mise en place d'un cathéter dans une des artères ombilicales. Le cathéter est introduit avec une stricte aseptie et avancé jusque dans l'aorte abdominale infra rénale. En cas d'échec on lorsque le cathéter se bouche on peut alors ponctionner les artères périphériques (humérale, radiale, fémorale). Grâce aux microméthodes la mesure de la paO2 ne demande qu'un à deux dixièmes de ml de sang.

- Les circonstances d'application de cette méthode sont le plus souvent chez le prématuré la détresse reppiratoire par maladie des membranes hyalines et les apnées à répétition.

A/ La maladie des membranes hyalines

Pour éviter que ne s'établisse le cercle vicieux anoxie, acidose, lésion tissulaire - retentissement circulatoire - anoxie, il faut le plus rapidement possible assurer une bonne oxygénation et une correction de l'équilibre acido-basique. Ainsi dans une de ses observations Klaus signale qu'un enfant ayant un pH de 7,24 devait être maintenu sous 100% d'oxygène pour avoir une paO2 acceptable alors qu'après correction de son acidose le paO2 s'élevait brutalement à 400 mmHg.

D'ou la règle on le reverra de remesurer la PaO2 après toute alcalinisation.

Les concentrations d'oxygène sont réglées pour obtenir si possible une paO2 optimale comprise entre 80 et 100 mmHg, mais les valeurs élevées jugées dangereuses varient beaucoup selon les auteurs.

C'est ainsi que Smith (38) conseillait de maintenir une PaO2 entre 65 et 85 mmhg, alors que Stallmann (39) pensait que les PaO2 pouvaient osciller sans danger entre 80 et I50 mmHg.

Pour Sinclair (37) une PaO2 supérieure à I20 mmHg était dangereuse alors que de nombreux auteurs dont Klaus et Meyer (20) donnaient comme limite supérieure de sécurité la valeur de I60mmHg.

C'est très empiriquement également que l'intervalle idéal entre les divers prélèvements était défini. En effet si le rôle de la durée de l'hyperoxygénation est reconnu (Kinsey (I9)), on ne sait pas exactement combien de temps est nécessaire à la constitution de lésions oculaires irréversibles. Le rythme le plus souvent préconisé était d'un prélèvement au minimum toutes les six heures, il est maintenant conseillé chaque deux heures.

Dans une étude portant sur quarante huit enfants prématurés atteints d'une maladie des membranes hyalines, Amiel et al (1), signalaient qu'il fallait adapter le nombre et la répétition des prélèvements au cycle de la maladie.

En effet l'évolution favorable, c'est-à-dire ne nécessitant pas une assistance ventilatoire, de la maladie des membranes hyalines, traitée par correction rigoureuse de l'équilibre acide-base et oxygénation contrôlée, est assez stéréotypée.

Une première phase d'aggravation progressive dure quarante-huit heures environ; puis pendant les deux jours suivants, l'état clinique et les mesures des gaz du sang sont à peu près stationnaires; enfin une amélioration souvent assez brusque aboutit à la guérison, vers le cinquième ou sixième jour.

Deux periodes sont dangereuses la première est celle de la phase d'aggravation : devant un chiffre élevé de Pa02 supérieure à I60 mmHg on est tenté de diminuer brusquement la concentration d'oxygène; or ceci entraine rapidement une décompensation avec augmentation du shunt; il faut donc baisser progressivement les Fi02 et répéter toutes les heures les Pa02.

De même à l'opposé à la période de guérison la brusque disparition des shunts peut amener de grandes variations dans les Pa02 qui peuvent alors atteindre des valeurs dangereuses; durant cette période il est également nécessaire de multiplier les prélèvements.

En cas d'évolution défavorable c'est-à-dire nécessitant la mise en respiration artificielle le réglage de la concentration des gaz administrés se fait selon les mêmes principes.

B/ Les apnées à répétition du prématuré

Le poumon est normal dans ce cas et le risque d'atteindre des chiffres élevés de Pa02 est très grand. Les contrôles sont ici très difficiles à effectuer car les apnées surviennent souvent chez un enfant qui n'a pas été cathétérisé ou encore lorsque le cathéter n'est plus perméable; ces enfants sont souvent très petits ce qui rend d'autant plus difficile les prélèvements artériels périphériques.

Il ne faut donc pas entre les apnées les suroxygèner et éviter d'utiliser de l'oxygène pur lorsque l'on doit les ventiler au masque. Cette méthode était souvent employée et nous verrons que bien que soit brève la durée de l'hy-

peroxie provoquée par ces oxygénations au masque, elle n'est pas sans danger.

- Quels sont les résultats de l'oxygénation contrôlée ?

Cette méthode a été d'une remarquable efficacité sur la mortalité par détresse respiratoire d'une part, sur la qualité de la survie d'autre part, mais elle n'a pas permis de faire disparaître complètement les cas de rétinopathie.

C'est ainsi que Silverman (36) décida, avec l'aide de la Société Nationale de la Prévention de la Cécité, de faire une enquête aux U.S.A. et au Canada, afin d'essayer de connaitre l'incidence actuelle de la RLF face aux thérapeutiques agressives utilisées ces dernières années.

Un questionnaire fut envoyé à III7 hôpitaux pour leur demander le nombre d'enfants nés en I967 pour lequel le diagnostic de RLF avait été posé.

Seuls 406 hôpitaux soit 36 % répondirent donc cette étude sousestime beaucoup le risque actuel

- Dans 32 cas le diagnostic de RLF avait été fait à l'examen clinique dans 4 cas, il n'avait été fait que post mortem

- 26 enfants sur 32 avaient un poids de naissance inférieur à I.500 grammes et parmi eux I7 avaient un poids inférieur à I.I00 grammes.

  Il faut également noter que deux dépassaient 2.500 g.

  L'âge gestationnel des enfants de cette enquête n'est pas connu.

- Dans 25 cas la pathologie néonatale était représentée par une maladie des membranes hyalines accompagnée elle-même dans 5 cas par des apnées.

  Cinq enfants avaient eu d'autre part des apnées d'origine non respiratoire avec ou sans cyanose.

- Le nombre de jumeaux atteints était remarquable puisqu'il y en avait 3 sur 32.

- La répartition des lésions oculaires était la suivante :

  I7 cas en phase active

  I4 cas en phase cicatricielle

Ces résultats ophtalmologiques expriment bien également le fait selon Silverman que l'on n'est renseigné que sur "le sommet de l'iceberg", puisque l'on sait que les lésions définitives n'apparaissent que dans 25 % des cas.

Cette enquête est donc décevante elle n'a pas permis de fixer des limites de sécurité, on peut seulement signaler que dans la plupart des cas les PaO2 ont dépassé I50 mmHg. Mais le risque n'est jamais nul puisque dans un cas les PaO2 n'avaient jamais dépassé 80 mmHg et que même on cite des cas survenus chez des prématurés qui avaient été élevés à domicile en précisant malgré tout que le diagnostic histologique n'a pas été fait.

La durée de l'hyperoxygénation n'est pas définie non plus, Silverman parle de plusieurs cas de RLF survenus dans un hôpital alors qu'elle n'avait pas duré plus d'une heure.

La conclusion de ce travail était donc la suivante : le problème de la RLF est toujours actuel - le risque de RLF n'est jamais nul.

A la même époque Patz (30) redoutait une recrudescence des cas de rétinopathies en signalant que peu d'hôpitaux étaient suffisamment équipés en matériel et en personnel nécessaires à l'application de la méthode de l'oxygénation contrôlée.

Il rappelait que dans de nombreux établissements l'oxygénothérapie n'était dirigée que selon des critères cliniques (la cyanose) ou biologiques (la saturation de l'hémoglobine). Or la valeur de ces deux critères est très discutable.

Patz proposait alors de faire suivre ces enfants par un ophtalmologiste entrainé à détecter le stade de vasoconstriction premier stade de la maladie qui peut être encore reversible s'il est découvert à temps.

Ce guide pourrait être précieux car il avait remarqué que l'on pouvait faire un pronostic selon que ce vasospasme se levait plus ou moins vite : un spasme persistant alors que l'enfant était replacé dans l'air ambiant plus de vingt minutes étant de fort mauvais augure.

Mais cette technique est elle-même difficile car il faut non seulement des ophtalmologistes spécialisés, mais en plus le fond d'oeil d'un enfant de moins de I.500 grammes est très difficile à interpréter, en raison d'une part de la persistance de structures embryonnaires et, d'autre part de la présence d'un halo qui rend délicate toute interprétation.

En conclusion : devant toutes ces incertitudes il a semblé souhaitable qu'une collaboration se fasse entre pédiatres réanimateurs et ophtalmologistes pour essayer de décrire les modifications rétiniennes précises survenant selon les degrés de l'hyperoxygénation et ainsi de définir de vraies règles de sécurité.

Les Travaux Actuels

En I970 de Leon et all (I5) à l'Université de Vanderbilt au Tennesse entreprirent une étude en collaboration avec d'autres établissements des U.S.A. et du Canada, pour essayer de déterminer au cours des détresses respiratoires le niveau de Pa02 qui pouvait être utilisé avec le moindre risque d'entrainer une RLF et pour obtenir une corrélation entre les images ou les documents histologiques oculaires et les Pa02 observées.

Leur technique est la suivante :

Les enfants sont tous cathétérisés par voie ombilicale

Les concentrations d'oxygène sont mesurées à l'aide d'un oxymètre toutes les quinze minutes.

Les Pa02 sont maintenues entre 40 et I00 mmHg et vérifiées toutes les 6 à 8 heures.

Si une Pa02 est supérieure à I00 mmHg la concentration d'oxygène est abaissée et la mesure refaite deux heures après.

Si au contraire elle est inférieure à 40 mmHg l l'enfant est alors placé sous appareil type Bird s'il pèse moins de I.500 grammes, sinon il est mis sous machine en pression négative. On effectue un contrôle de Pa02 deux heures après sa mise en respiration artificielles, puis toutes les six heures. Le cathéter est enlevé lorsque des concentrations supérieures à 40 % ne sont plus nécessaires. Ces enfants ont un examen du fond d'oeil tous les jours lorsqu'ils sont en réanimation, puis toutes les semaines

lors de leur convalescence; enfin à leur sortie puis un mois et six mois après.

Cet examen est pratiqué par un ophtalmoscope binoculaire à vision indirecte, ce qui parait la méthode de choix car elle permet d'examiner l'enfant à l'intérieur de l'isolette sans donc sans faire varier la concentration d'oxygène. D'autre part elle permet une excellente vision de toute la rétine et en particulier de la zone périphérique où nous avons vu qu'apparaissent en premier les lésions.

Le degré de vasoconstriction est évalué ainsi :

- le 1er degré correspond à une mauvaise vision des artérioles
- Le 2ème degré à une oblitération des artérioles accompagnée d'une lègère vasoconstriction des veines.
- le 3ème degré à une vasoconstriction totale des artères et des veines.

La constatation d'une vasoconstriction même du premier degré entraine une mesure immédiate de la PaO2, une baisse de l'oxygène ambiant et une nouvelle mesure de la PAO2 deux heures plus tard.

Les premiers résultats de cette étude furent communiqués par Kent Moore et al (25) au congrès de Vienne en I97I.

Entre Septembre I969 et Septembre I970, cent enfants de moins de I.500 grammes ont été admis pour détresse respiratoire à l'unité de soins intensifs de l'Université de Vanderbilt. Vingt quatre sont nés dans l'hôpital même et soixante seize ont été dirigés.

Pour huit d'entre eux la grossesse avait été difficile treize étaient nés par césarienne et enfin il y avait six paires de jumeaux. Trente huit avaient moins de trente deux semaines de gestation, parmi eux il y a eu 66 % de survivants.

Soixante deux avaient trente deux semaines ou plus et 95 % survécurent.

Le compte rendu du premier fond d'oeil était comparé à l'âge gestationnel et au poids de naissance. Ainsi les restes du système vasculaire embryonnaire et la présence d'un halo devenaient de moins en moins fréquents au fur et à mesure que l'âge gestationnel avançait et que le poids de naissance s'élevait. Cet état de toute façon régressait pendant la vie extra utérine.

Les premières anomalies apparurent toutes entre la troisième et la sixième semaine de vie, elles se situaient uniquement dans la zone périphérique et consistaient en des changements de calibre des vaisseaux de la périphérie.

Seize enfants ont eu de telles anomalies:pour quatre d'entre eux cela ne fut que transitoire et la régression fut totale.

Les douze autres eurent des lésions évolutives :

- pour trois d'entre eux apparurent des lésions type I selon la classification de Reese, entre le 30ème et le 35ème jour de vie. La régression fut totale à 8 mois.

- huit eurent à partir du 30ème ou 60ème jour des lésions de type II, elles régressèrent complètement vers 9 mois.

- une enfant seulement a eu des lésions de type II qui n'ont pas régressé, elle pesait I.077 grammes, avait eu une Pa02 supérieure à I00 mmHg pendant quarante quatre heures.

Parmi ces douze enfants il faut encore signaler qu'il y avait deux jumeaux, que six avaient un poids entre I.400 et 2.000 grammes et que sur les trois survivants parmi les enfants de moins de I.000 grammes tous ont eu des anomalies rétiniennes.

Les premières conclusions étaient les suivantes :

Plus un enfant est prématuré plus il a de chance d'avoir des lésions de RLF si les Pa02 dépassent I00 mmHg même pendant un temps très bref, puisque des anomalies sont apparues chez un enfant n'ayant reçu 75 % d'oxygène que pendant moins de I5 minutes : ceci met en cause l'inocuité du test d'hyperoxie.

Aucun des enfants de plus de 2.000 grammes n'a eu de désordre oculaire.

- Une deuxième série de résultats a été donnéepar Aranda et al (2) en Septembre I97I. Le travail portait sur les nouveaux-nés admis au centre de soins intensifs de l'hôpital de Montréal entre Juillet I969 et Avril I970. Les techniquesemployées étaient identiques aux précédentes et ne seront pas rappelées.

Soixante dix enfants ont ainsi été examinés :

vingt six avaient un poids supérieur à 2.500 g
trente deux entre I.500 et 2.500 g
dix entre I.000 g et I.500 g.
deux pesaient moins de I.000 g

Leur âge gestationnel a également été évalué :

deux avaient plus de 40 semaines

vingt trois entre 37 et 40 semaines

trente entre 32 et 36 semaines

quinze moins de 32 semaines

Dans quarante neuf cas l'oxygénothérapie a été instituée en raison d'une détresse respiratoire.

Des anomalies ont été notées chez dix huit de ces enfants soit dans 25,7 % des cas.

Seize n'ont eu qu'une vasoconstriction

Deux ont eu un stade I

Aucune lésion n'a été définitive

La plus petite Pa02 ayant entrainé des changements vasculaires a été de I02 mmHg. Trois enfants seulement ayant eu des Pa02 comprises entre I00 et I50 mmHg ont eu une vasoconstriction. Les enfants ayant eu un stade I ont tous eu des Pa02 supérieures à 200 mmHg.

Que peut-on conclure de cette étude ?

1°) Les Pa02 jouent certainement un rôle capital dans l'apparition des désordres vasculaires rétiniens.

2°) Il semble préférable, quel que soit le poids de naissance de ne pas dépasser I00 mmHg et non plus I60 mmHg.
Mais là encore apparait une grande variation dans la susceptibilité individuelle puisque Baum et Bulpitt (9)à

Londres ztudiant des photographies de fond d'yeux prises chez six enfants, n'ont trouvé un vasospasme que pour des Pa02 supérieures à 250 mmHg.

3°) Si les enfants de petits poids sont le plus souvent atteints, les autres n'y échappent pas à tout coup. En effet ici 35 % des enfants de moins de I.500 grammes ont eu des troubles mais également I7 % des enfants pesant plus de I.500 grammes.

4°) La notion que seuls les enfants prématurés couraient un risque est elle-même remise en question puisqu'ici trois enfants de plus de 37 semaines ont eu des modifications vasculaires.

Au total cette vaste étude entreprise pour deux ans va être prolongée car elle pose plus de nouveaux problèmes qu'elle n'apporte de solution, le rôle unique jouée par l'alliance prématurité hyperoxygénothérapie de plus ou moins longue durée étant remis en question. Comment expliquer les cas de RLF survenant en dehors de toute oxygénation et au contraire l'absence de lésions chez des enfants ayant eu pendant de nombreuses heures des Pa02 supérieures à 100 mmHg .

Quelques hypothèses peuvent être lancées :

1°) Patz (3I) et Cogsn (I3) ont bien signalé que la partie temporale de la rétine n'était pas complètement mature à la naissance - des enfants à terme pourraient donc être atteints.

2°) Une cause d'erreur relevée par Roberton et al (34) est due au siège du prélèvement artériel. En effet le sang de l'aorte abdominale dans le cas de l'existence d'un shunt droit gauche par le canal artériel est moins oxygéné que le sang de l'artère radiale et bien sûr de l'artère rétinienne. En fait des mesures comparatives, n'ont montré que peu de différences.

3°) Le cas des jumeaux

Dans toutes les enquêtes, on retrouve souvent la notion de gemellité chez les enfants atteints.

Est-ce du au fait que les jumeaux pour un même poids sont plus matures que les enfants uniques et qu'ayant moins de désordres pulmonaires une même concentration d'oxygène peut entrainer chez eux une PaO2 redoutable.

Mais si théoriquement le risque ne peut être nié pratiquement l'oxygénothérapie contrôlée donne de bons résultats puisqu'aucun cas de RLF non régressive n'est à déplorer dans cette série.

Cinq cas de rétinopathie survenus dans deux centres de néonatologie parisiens entre I967 et I97I

Observation n° I

Stéphane G... (I967)

Il s'agissait d'une grossesse gemellaire chez une femme de trente ans soignée depuis cinq ans pour stérilité.

Au deuxième mois de grossesse sont notées des metrorragies de moyenne abondance, aucun traitement ni dosage hormonal n'ont alors été faits.

Au cinquième mois une hémorragie plus abondante et une menace d'avortement entrainent une courte hospitalisation et un traitement par la progesterone.

Elle accouche prématurément à vingt huit semaines de gestation.

Stéphane est le premier jumeau, son accouchement est normal. Le travail dure sept heures, l'expulsion huit minutes, on note alors un liquide clair en excès. Stéphane pesait I.300 grammes, mesurait 39 centimètres et avait un périmètre crânien de 29 centimètres.

Il a crié immédiatement.

A une heure de vie apparut une détresse respiratoire. L'enfant était rose mais geignait en permanence et présentait un

petit entonnoir thoracique, alors qu'il était correctement réchauffé et oxygéné. Il est alors transféré en réanimation. Son jumeau pour lequel l'accouchement avait été très difficile (grande extraction de siège) fut également transféré dans le même service où il devait décéder rapidement d'une anectasie pulmonaire.

Stéphane arriva dans le centre de réanimation à une heure quinze de vie, il était rose sous 95 % d'oxygène, avait un indice de Silverman à 6 sur IO, une fréquence respiratoire à 50 par minute.

L'examen somatique était normal, les critères neurologiques de vingt huit semaines en accord avec le terme annoncé; on notait seulement une hypotonie globale mais une persistance des réflexes archaïques.

A trois heures de vie après la pose d'un cathéter artériel ombilical le bilan était le suivant :

- sur la première radiographie pulmonaire on voyait une grisaille diffuse sur laquelle se détachait nettement l'image d'un bronchogramme.

- les données du premier Astrup fait sous 90 % d'oxygène étaient les suivantes :

  PaO2 = 350 mmHg, pH 7,26 et BE - 7.

  On corrige alors l'acidose par l'administration de bicarbonate semi molaire et l'on baisse la concentration d'oxygène autour de 50 %

Ces divers éléments cliniques, radiologiques et biologiques étaient en faveur du diagnostic d'une maladie des membranes hyalines discrète.

Dans les heures suivantes, l'état clinique s'améliore légèrement et selon les examens on note un Silverman à 4 ou 5.

Les PaO2 sont contrôlées toutes les cinq à six heures :

- à six heures de vie la PaO2 était de 68 mmHg sous 48%
- à onze heures de vie de I08 mmHg sous 55 %
- à seize heures de vie de 92 mmHg sous 60 %

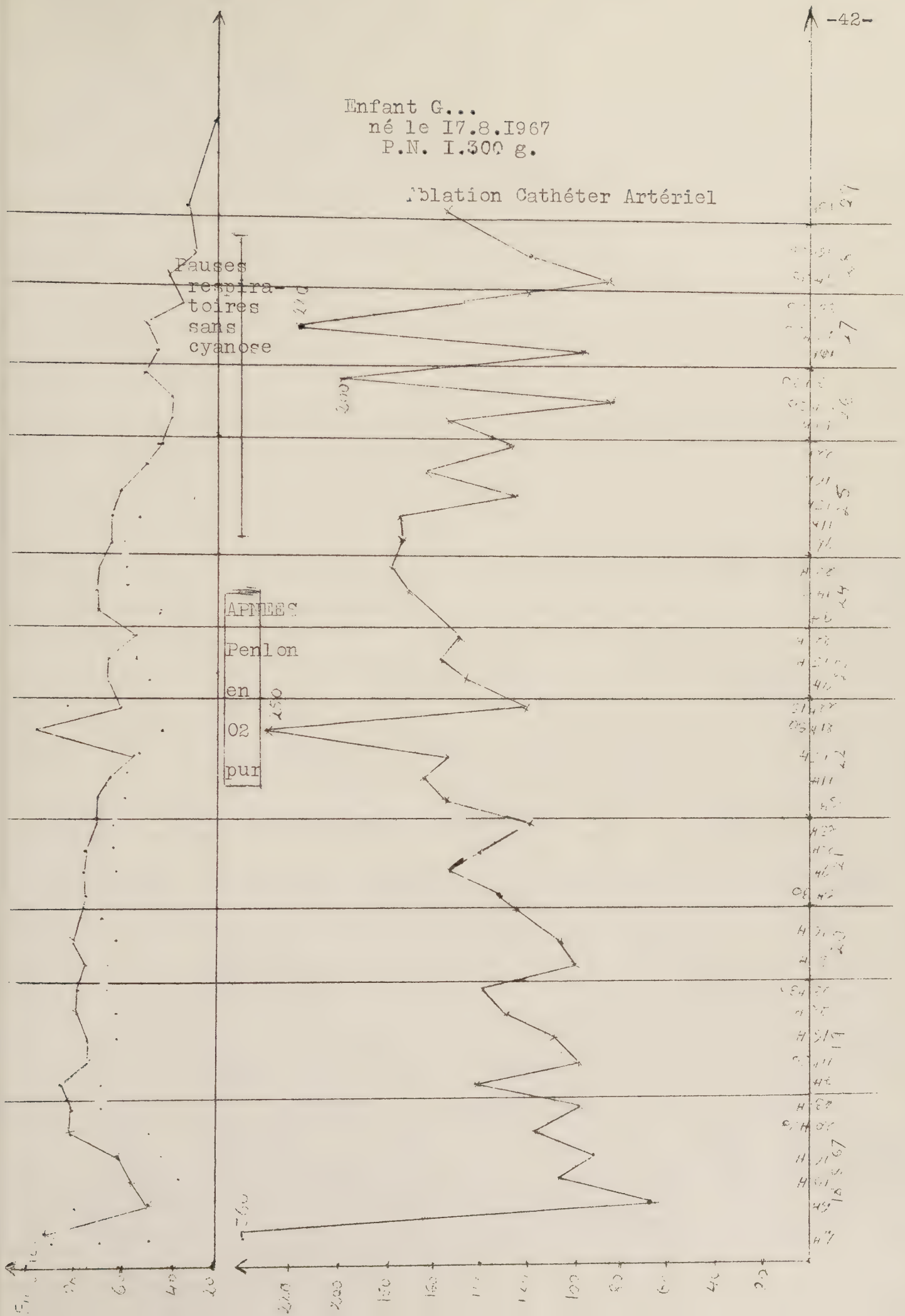
On remonte alors la FiO2 à cette période d'aggravation habituelle et pendant les six heures suivantes la PaO2 ne dépassera pas II8 mmHg sous 80 % d'oxygène.

A la suite d'une PaO2 à 94 mmHg la FiO2 sera portée à 85 %.

Les jours suivants c'est-à-dire les deuxième et troisième de jour de vie l'état respiratoire est stationnaire et l'enfant est laissé sous 75 à 80 d'oxygène avec des PaO2 contrôlées toutes les quatre heures puis toutes les huit heures, comprises entre II2 et II5 mmHg. Pendant cette période il faut noter également :

- une acidose respiratoire pure et isolée (pH 7,2I , pCO2 85 mmHg, BE0) qui a fait discuter l'indication d'une mise en respiration assistée sous RPR.

On y a finalement renoncé devant :


Enfant G...
né le I7.8.I967
P.N. I.300 g.
Ablation Cathéter Artériel
Pauses respiratoires sans cyanose
APNEES
Penlon en 02 pur

- le petit poids
- le maintien de PaO2 suffisantes
- les Ph assez acceptables

On s'est contenté pendant cette période de donner du THAM (quatre fois 1 ml en douze heures) Cette acidose a finalement regréssé spontanément.

- D'autres problèmes ont également marqué cette période :

  - celui d'une hypocalcémie
    60 mg à l'entrée
    75 mg au 3è jour de vie malgré un apport journalier de calcium

  - celui d'un ictère d'autant plus inquiétant que l'enfant était de petit poids, en acidose et avait un volumineux céphalhematome. Une exsanguino transfusion n'a malgré tout pas été nécessaire, le taux maximum de bilérubinémie n'ayant été que de I60 mg.

  - celui d'une anémie dans laquelle de nombreux prélèvements sanguins entraient pour une part.
    Elle fut traitée par plusieurs transfusions.

- Alors que l'état respiratoire allait en s'améliorant et que l'acidose gazeuse régressait, les cinquième, sixième et septième jours de vie eurent lieu des apnées sévères avec cyanose et parfois bradycardie nécessitant une ventilation au masque. Celle-ci a été faite avec de l'oxygène pur. La FiO2 a été augmentée, entre les apnées l'enfant est maintenu entre 55 et 70 % d'oxygène.

Les PaO2 a cette période ont été très élevées, supérieures à I50 mmHg et atteignant parfois 250 mmHg dans le sang de l'artère ombilicale en fin d'apnée après réanimation en oxygène pur.

- A partir du huitième jour de vie les apnées vont diminuer d'intensité et de fréquence et après le dixième jour il n'y aura plus de problème respiratoire, l'oxygénothérapie sera arrêtée et le cathéter artériel enlevé. Mais si les problèmes respiratoires ont rapidement regressé, il n'en a pas malheureusement été de même pour ceux posés par l'évolution neurologique et ophtalmologique.

En effet à un mois de vie les résultats de l'examen neurologique étaient fort médiocres; on notait un état de marasme considérable avec une réactivité très réduite, une tête ballante, un tronc raide et des mouvements anormaux des globes oculaires. Le tracé électro encéphalographique était hypoactif.

A cet état peu encourageant pour l'avenir s'ajouta la découverte des premiers signes d'une rétinopathie. En raison de l'oxygénothérapie des premiers jours les FO de cet enfant étaient examinés chaque semaine (Dr. Auvert).

Les premiers furent normaux, l'ophtalmologiste signalait la présence d'importants restes du réseau vasculaire du cristallin. Mais à un mois et une semaine de vie apparut une vasodilatation.

Les examens successifs vont montrer une évolution défavorable. C'est ainsi qu'à deux mois de vie il y a eu aggravation puisque le compte rendu fait état de veines très dilatées, de la présence d'oedème et d'hémorragies dans la région périphérique de la

rétine, description qui correspnd au stade évolutif II.

A deux mois et demi l'évolution se poursuit puisque l'on note l'apparition d'une néovascularisation et d'un début de décollement de la rétine à gauche. Enfin à l'âge de trois mois la rétine est très décollée et cela des deux côtés. Il s'agit d'un stade V de très mauvais pronostic pour la vision. A sa sortie du service à l'âge de trois mois Stéphane a un état pulmonaire normal, il a récupéré un meilleur état neurologique mais le problème majeur pour lui est celui d'une grave rétinopathie bilatérale.

- Plusieurs points sont critiquables dans la conduite de l'oxygénation.

  - Pendant la première période de détresse respiratoire, les PaO2 faites toutes les quatre ou six heures n'ont jamais dépassé 160 mmHg limite de sécurité adoptée à cette époque par beaucoup d'auteurs. Les FiO2 ont également toujours été calculées pour éviter que les PaO2 ne soient inférieures à 100 mmHg. Ces deux points sont contestables actuellement où l'on admet un seuil de sécurité beaucoup plus bas.

  - Au cours de la deuxième période d'apnées récurrentes alors que le cathéter était toujours en place on a pu en fin d'apnée mesurer plusieurs fois la PaO2. Les chiffres élevés constatés montrent le danger du branchement direct de l'oxygène sur le masque lors des ventilations répétées chez le prématuré. Cet usage est certainement à proscrire puisqu'il entraine des pics trop élevés de PaO2, pics théoriquement de courte durée mais qui souvent

risquent d'être plus prolonges en raison de la présence du masque branché en oxygène pur et laissé souvent très près du visage du prématuré.

De plus dans l'intervalle des apnées l'enfant a été laissé sous de fortes concentrations d'oxygène. Or cela n'a réduit en rien le nombre et l'importance des apnées mais au contraire a accru le risque oculaire chez cet enfant qui ne présentait plus de maladie pulmonaire donc plus de shunt droit gauche.

Observation n° 2

Daniel S... (I968)

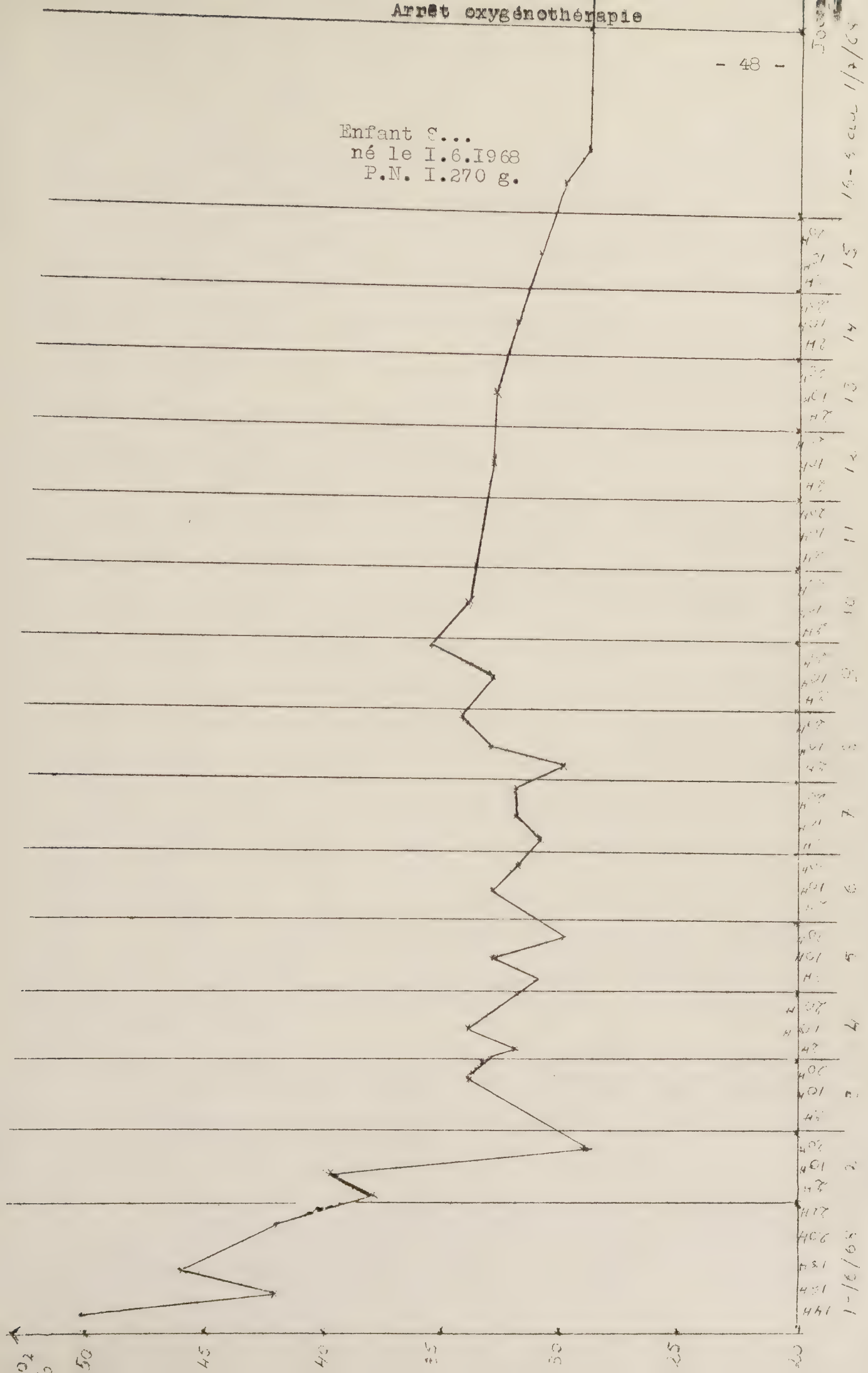
Il s'agit d'un deuxième enfant. La grossesse s'était déroulée normalement jusqu'au terme de six mois et demi où se produit une rupture prématurée de la poche des eaux. La mère est alors hospitalisée, reçoit un million d'unités de Pénicilline Colimycine chaque jour et malgré un traitement par Progesterone, Duvalidan et spasmaverine l'accouchement prématuré a lieu cinquante huit heures après la rupture de la poche des eaux. L'accouchement se déroule normalement et aboutit à la naissance d'un garçon de I.270 grammes criant immédiatement. Il fut dirigé dans un service de prématurés en raison de son petit poids, d'un geignement et de quelques signes de rétraction.

A trois heures de vie on notait un léger tirage, un battement des ailes du nez, une petite cyanose palmoplantaire.

L'analyse des gaz du sang montrait un pH à 7,25 et un BE à -7. La radiographie pulmonaire faite à l'entrée était normale. Il ne fut pas cathéterisé. L'examen neurologique était satisfaisant on ne notait pas de mouvements anormaux et les réflexes archaïques étaient présents. L'étude de la maturation neurologique permettait de donner un âge gestationnel autour de trente cinq semaines (début de retour en flexion aux membres supérieurs, bon redressement sur les membres inférieurs allongement croisé avec ébauche d'adduction, angle pied jambe à I0° et angle poplité à I40°, passage de la tête dans les deux sens sans freinage). Il y avait donc une erreur dans le terme annoncé et cet enfant était en même temps prématuré et hypotrophique pour son terme.

Arrêt oxygénothérapie

Enfant S...
né le I.6.I968
P.N. I.270 g.



L'évolution fut rapidement favorable : le premier jour il fut laissé sous des FiO2 oscillant entre 40 et 50 % avec des vérifications effectuées toutes les deux ou trois heures. Le deuxième jour il sera laissé sous 40 % d'oxygène, puis durant les deux premières semaines entre 30 et 35 %, enfin les deux dernières semaines entre 27 et 30 %.

Cet enfant n'a donc présenté aucun ennui pulmonaire dans le service et en particulier aucune apnée.

Son élevage a posé peu de problèmes en dehors d'une irrégularité de la courbe de poids au début. Il a reçu pendant les premiers huit jours 200 mg d'ampicilline et 100.000 unités de colimycine en raison de la rupture prématurée de la poche des eaux.
A sa sortie à l'âge de deux mois l'examen somatique était normal, l'examen neurologique également, on signalait seulement l'absence de poursuite de l'objet. Daniel ne fut revu à la consultation du service qu'à l'âge de seize mois. Or à l'âge de quatre mois le diagnostic de RLF bilatérale avait été porté. La rétinopathie était bilatérale et entrainait une cécité totale.

Cette observation illustre la difficulté de la conduite à tenir lors de l'oxygénation d'un enfant de petit poids ayant un poumon normal.

Cet enfant n'a été que quelques heures (huit) sous plus de 40 % d'oxygène en raison d'une détresse respiratoire minime liée sans doute au refroidissement.

Par la suite il a été laissé entre 40 et 30 % alors qu'il ne présentait aucun trouble respiratoire. Aucune PaO2 par ponction

d'artère périphérique n'a été effectuée, de même aucun examen ophtalmologique car on estimait alors que ne pas dépasser 40 % mettait à l'abri de la survenue de lésions oculaires.

Or cette observation montre bien que le risque n'est jamais nul lorsque l'on donne un apport supplémentaire d'oxygène à un petit prématuré.

Malgré un âge gestationnel situé par l'examen neurologique aux environs de 35 semaines cet enfant hypotrophique et prématuré a été sensible à une oxygénation de courte durée.

Observation n° 3

Stéphane R... (I968)

La mère est une troisième **pare et** cinquième, geste de vingt ans.

Les deux enfants précédents sont nés à terme et sont en bonne santé.

La grossesse actuelle a été émaillée d'incidents :

- des metrorragies à partir du quatrième mois peu abondantes mais dont la répétition a entrainé une transfusion
- une infection urinaire à colibacilles traitée par de l'ampicilline au sixième mois de grossesse.

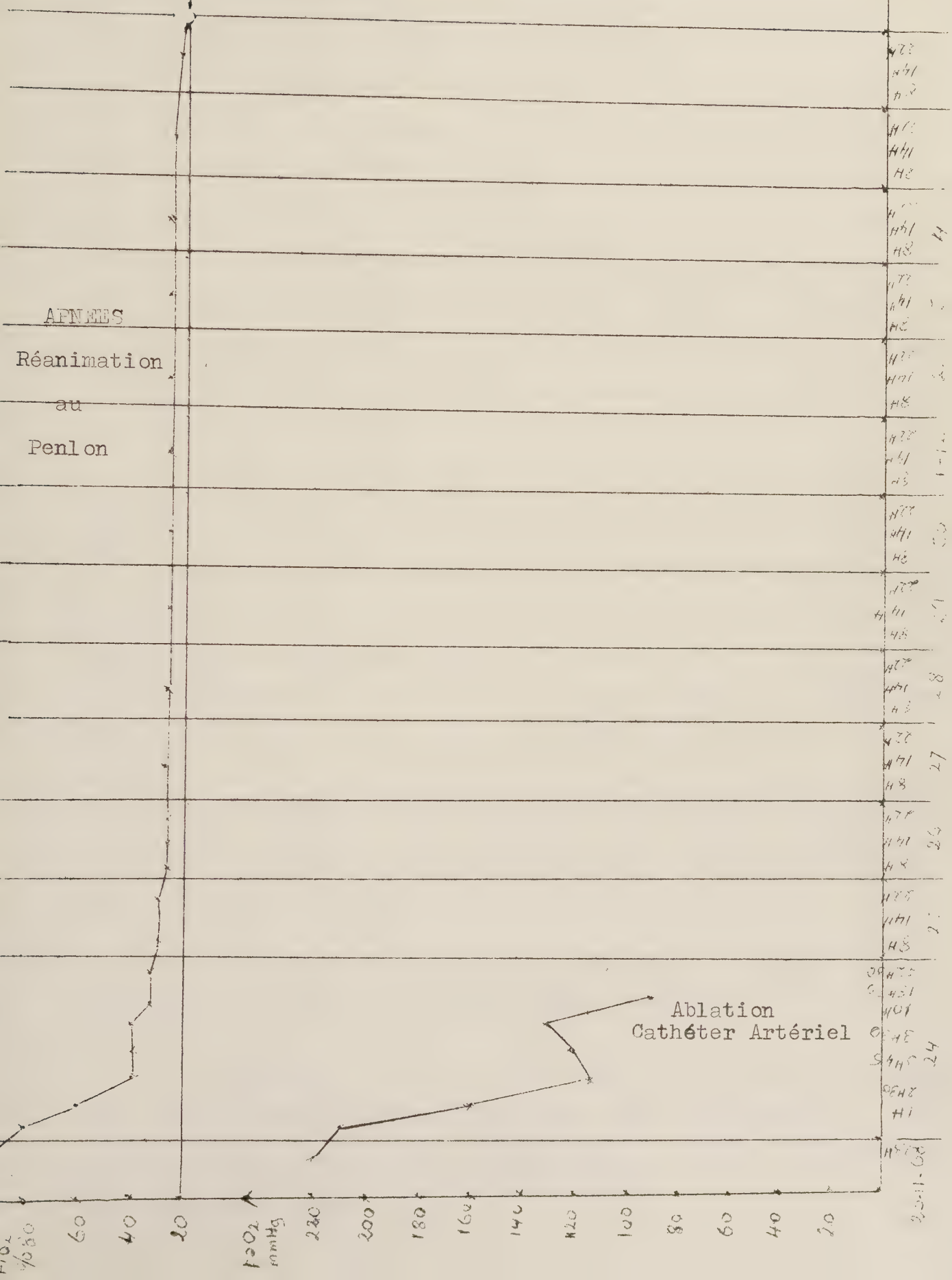
L'accouchement se fit au terme de vingt neuf semaines. Il fut rapide après une rupture tempestive de la poche des eaux, le liquide était teinté de sang, la présentation un siège complet.

A la naissance Stéphane avait un Apgar à 8 sur I0 mais à quinze minutes de vie l'apparition d'un geignement important sans tirage ni cyanose le fit transférer dans un service spécialisé. A l'entrée on notait l'aspect foetal, un indice de rétraction à 6 sur I0, un geignement très important mais ni polypnée ni cyanose alors qu'il était sous 40 % d'oxygène.

La première radiographie pulmonaire était normale (aucune image caractéristique de la maladie des membranes hyalines).

Un cathéter artériel fut posé. Le test d'hyperoxie fait sous 95 % d'oxygène montre une Pa02 de 220 mmHg.

Enfant R...
né le 23.II.1968
P.N. I.230 g



Stéphane est alors mis sous 80 % d'oxygène la Pa02 faite une heure plus tard étant encore trop élevée (2I0 mmHg) la concentration d'oxygène est abaissée à 60 %; la Pa02 faite une heure après étant encore élevée (I60 mmHg) il sera finalement laissé sous 40 % d'oxygène. La détresse respiratoire céda rapidement au cours des premières vingt quatre heures, le cathéter fut enlevé car bouché. L'enfant ne présentait aucun signe clinique ni biologique d'infection il fut néanmoins d'emblée traité par des injections de Céporine et de colimycine en raison des antécédents maternels, d'autant plus que de nouveaux prélèvements chez la mère confirmaient la présence de colibacilles dans les urines et les prélèvements vaginaux.

L'évolution fut donc favorable les premiers jours mais du cinquième au onzième jour de vie de nombreuses apnées survinrent chez cet enfant, accompagnées ou non de cyanose; certaines regressaient après de simples exitations manuelles, mais d'autres plus longues ont nécessité une ventilation au masque avec des concentrations d'oxygène qui n'ont pas été relevées. Entre ces apnées Stéphane était rose sous 25 à 30 % d'oxygène.

Ces apnées avaient pour origine l'existence d'une hémorragie méningée (liquide céphalorachidien rouge cerise ne coagulant pas, contenant 8^0.000 hématies et I.400 éléments).

Si le pronostic vital était bon passé le douxième jour, de graves problèmes neurologiques demeuraient.

A deux mois de vie l'examen neurologique était pathologique : le périmètre crânien n'avait que très peu augmenté (un centimètre en deux mois), la tête restait pendante et il n'y avait aucun redressement du tronc.

A la même époque l'ophtalmologiste signalait l'apparition de modifications vasculaires compatibles avec le diagnostic du stade I évolutif d'une rétinopathie.

Les lésions vont s'aggraver, aux dilatations des vaisseaux rétiniens s'ajouteront des hémorragies et trois semaines plus tard un petit décollement périphérique était vu à gauche.

A la sortie du service l'examen neurologique était un peu meilleur, il n'y avait plus de troubles majeurs du tonus et l'on pouvait obtenir une poursuite oculaire.

Les modifications vasculaires avaient complètement regressé à droite mais à gauche le décollement subsistait entrainant une déformation du disque; l'évolution des lésions à gauche avait donc été défavorable et avait conduit à un stade cicatriciel type II stade où une vision est encore possible.

Deux constatations s'imposent à propos de cette observation :

- le test d'hyperoxie est inutile et dangereux chez un enfant qui n'a pas de maladie des membranes hyalines.
- la ventilation au masque ne doit pas se faire en oxygène pur.

Observation n° 4

Didier O... (I970).

Né au terme présumé de 29 semaines pesait I.200 grammes. La grossesse n'avait pas été suivie, la mère qui faisait un travail fatigant (serveuse) ne s'était pas arrêtée. Nous n'avons pas de détail sur l'accouchement qui a eu lieu à domicile. Didier est ensuite transporté à l'Hotel Dieu et à une heure de vie on cote un Apgar à 9 sur I0 en raison d'une légère cyanose.

Mais une heure plus tard l'enfant commençait à geindre et à mousser, il est alors dirigé dans un service de réanimation.

A son entrée à sept heures trente de vie il est en assez bon état, a un indice de Silverman à 2 sur I0 sous 90 % d'oxygène. Mais à la fin de l'examen clinique il fait brusquement une apnée avec cyanose et bradycardie nécessitant une ventilation au masque.

On décide alors de le laisser sous 90%d'oxygène et de le cathétériser. Le cathéterisme ayant été un échec on fait une Pa02 en fémorale sous 90 % d'oxygène : elle est de 98 mmHg. Les jours suivants de nombreuses apnées avec cyanose vont survenir et entrainer pour presque toutes une ventilation au masque en oxygène pur d'une durée de trente secondes à une minute environ. Entre les apnées des concentrations de 60 à 80 % d'oxygène étaient maintenues et nous n'avons que de très rares contrôles de Pa02 en raison des difficultés techniques rencontrées lors des prélèvements périphériques, difficultés majorées par l'existence de troubles de l'hémostase.

L'origine de ces apnées n'a pas été clairement élucidée :

- il n'y avait aucun trouble métabolique
- la détresse respiratoire modérée et transitoire était difficile à classer avec certitude :

  poumon immature, membrane stade I, hémorragie pulmonaire ?

Les apnées répétées se reproduisent pendant une dizaine de jours.

On a évoqué également à leur origine une hémorragie ventriculaire d'autant plus que l'état neurologique était très médiocre.

A partir du quinzième jour il ne posera plus de gros problèmes, les apnées ayant cessé, sinon quelques difficultés d'alimentation avec des épisodes de ballonnement et de régurgitations.

A l'âge de six semaines l'examen du fond d'oeil montre les signes d'une rétinopathie bilatérale : des modifications vasculaires avec présence d'un oedème périphérique autant àdroite qu'à gauche (les semaines précédentes on notait seulement la persistance de restes du réseau vasculaire, du cristallin).

Au cours des semaines suivantes, les décollements périphériques s'accentuaient pour aboutir à un décollement total.

A trois mois et demi de vie Didier présentait une rétinopathie complète bilatérale soit un stade V responsable d'une cécité totale.

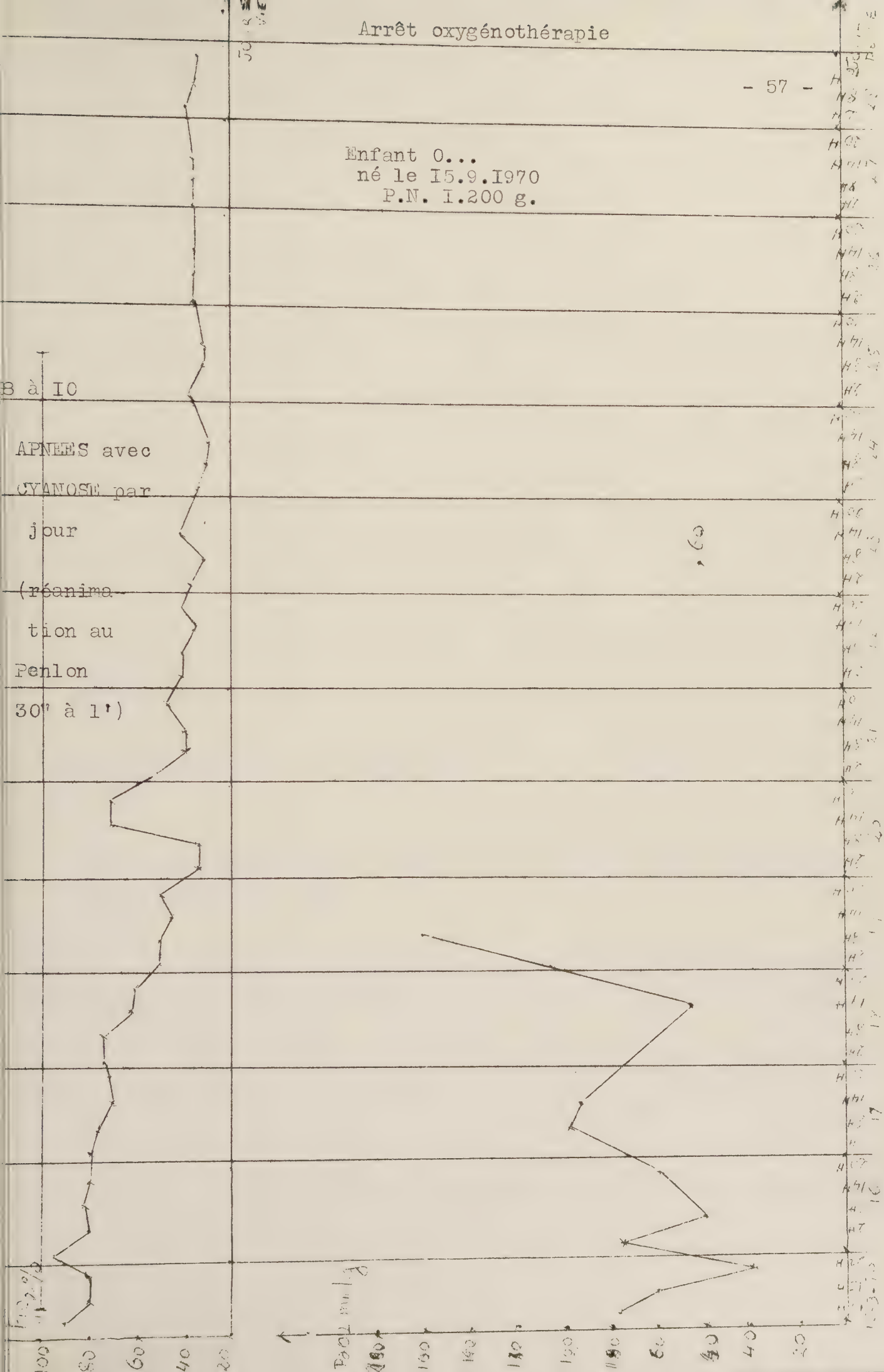
Arrêt oxygénothérapie

Enfant O...
né le I5.9.I970
P.N. I.200 g.

8 à I0

APNEES avec CYANOSE par jour

(réanima-tion au Penlon 30" à 1')



Observation n° 5

Amar R... (I97I)

Né au terme de six mois et demi, pesant I.I00 grammes. La grossesse avait été sans problème jusqu'au sixième mois où l'existence de metrorragies et de contractions utérines a entrainé l'hospitalisation.

L'accouchement eut lieu malgré tout quinze jours après il s'agissait d'un siège décomplété ayant nécessité une manoeuvre de Mauriceau sur tête dernière.

L'Apgar était de 4 sur I0 à une minute et de 7 sur I0 à cinq minutes.

Le premier examen ne révélait aucune anomalie et la maturation neurologique correspondait au terme annoncé.

En raison d'une légère cyanose il a été maintenu les deux premières heures de vie sous 40 % d'oxygène, puis laissé par la suite sous 28 à 30 %.

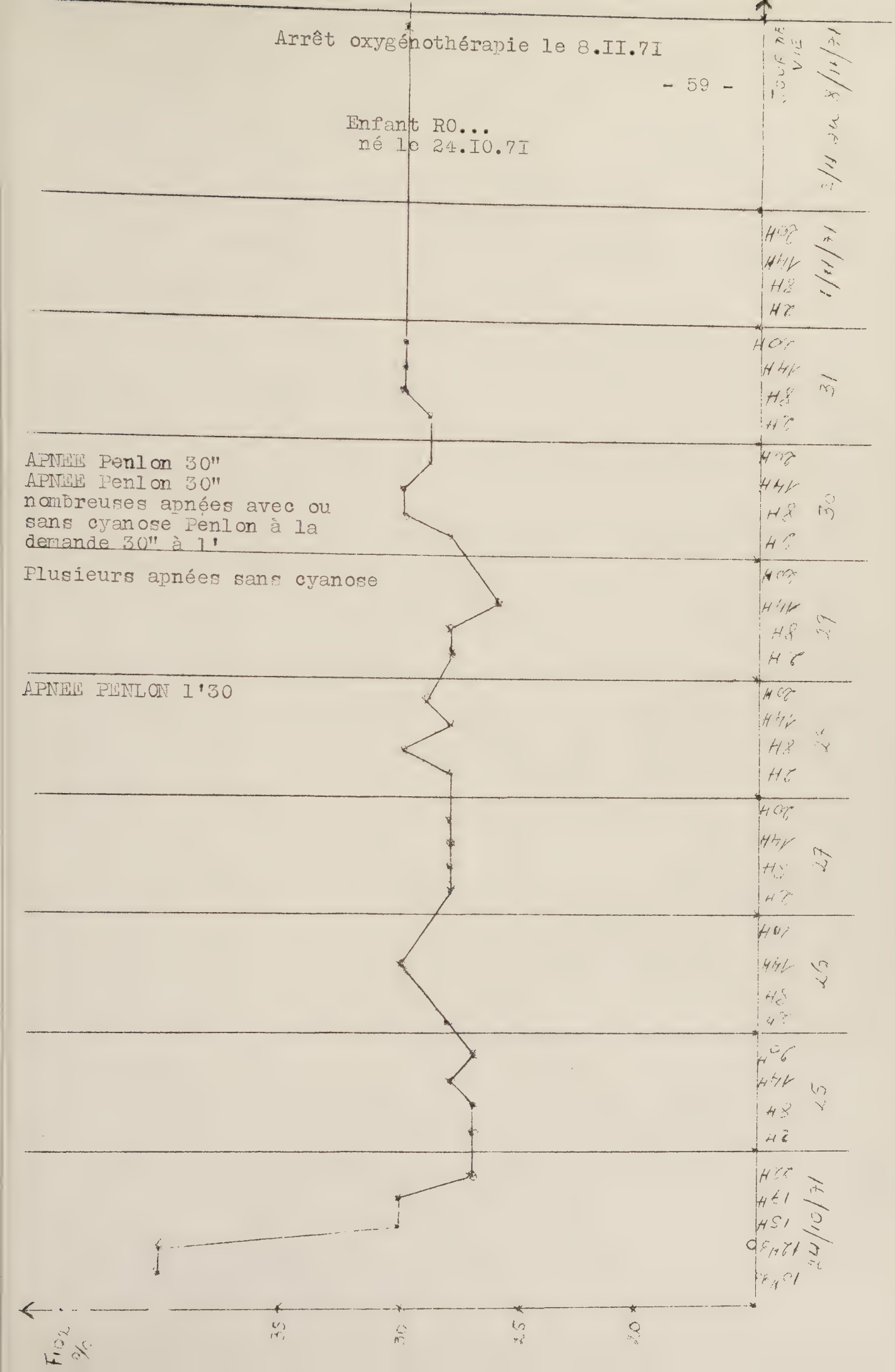
Au cours des premières quarante huit heures une exsanguino transfusion est nécessaire pour un ictère rapidement croissant.

Mais du cinquième au septième jour de vie il fit de nombreuses apnées et fut ventilé au masque en oxygène pur de nombreuses fois.

Ces apnées étaient en relation avec une surinfection bronchique à pseudomonas.

Arrêt oxygénothérapie le 8.II.7I

Enfant RO...
né le 24.I0.7I



Après trente six heures de gentamycine les prélèvements étaient redevenus négatifs, les clichés pulmonaires étaient sensiblement normaux et les apnées cessaient.

Par la suite aucun incident particulier n'était à signaler mais un examen ophtalmologique fait systématiquement en raison de l'oxygénothérapie lors des apnées montrait la présence d'une masse blanchâtre en arrière des deux cristallins.

Ces lésions n'ont pas régressé et seront confirmées par deux examens faite après la sortie.

Ainsi alors que cet enfant avait toujours été maintenu en dessous de 30 % d'oxygène, la survenue d'apnées et leur traitement par ventilation au masque relié directement à la source d'oxygène et ce pendant seulement deux jours, ont entrainé une rétinopathie.

En résumé :

- Nos 5 observations ont concerné des enfants de petit poids inférieur à I.300 gr. et très prématurés puisque quatre étaient nés à 29 semaines (un seul était un hypotrophique de 35 semaines).

- Il y avait parmi eux un jumeau.
  La fréquence de l'atteinte des jumeaux est régulièrement signaler (Kinsey I956, Silverman I968).

- Un seul a une maladie des membranes hyalines très discrète (test d'hyperoxie à 350 mmHg) quatre sur cinq ont des apnées répétées.

Discussion

Certes, la méthode d'oxygénation contrôlée telle qu'elle est appliquée actuellement est imparfaite puisqu'elle est discontinue.

Dans les observations les plus anciennes, la limite supérieure tolérable des Pa02 était trop élevée, les données récentes l'ont fixée autour de I00 mmHg. Les tests d'hyperoxie ne doivent plus être faits systématiquement dans les détresses mineures, les vingt minutes d'hyperoxie qu'ils supposent ne sont sans doute pas aussi inoffensifs qu'on le pensait.

Enfin et surtout, chez les prématurés apnéiques à poumons normaux la ventilation au masque ne doit jamais être faite en oxygène pur.

Dans l'état actuel de nos moyens de surveillance de l'oxygénation, quelques règles doivent être observées strictement (Canadian Pediatric Society - BAUM et TIZARD (I0)).

I°) Il n'y a pas de signes cliniques de l'hyperoxie. Donc chaque fois que l'état d'un prématuré dans les premières heures de la vie semble nécessiter une oxygénothérapie prolongée, il doit être transporté dans un centre spécialisé où le contrôle des gaz du sang est possible en microméthodes.

2°) Le pourcentage d'02 inhalé est mesuré par un analyseur d'oxygène. La fréquence des mesures dépend de la variabilité de l'état de l'enfant mais la vérification doit être faite au minimum chaque deux heures.

L'analyseur d'oxygène doit être vérifié tous les jours pour s'assurer que la marge d'erreur ne dépasse pas 2 pour I00.

3°) Les Pa02 doivent être contrôlées régulièrement chez les prématurés de moins de I.500 g, dans les maladies des membranes hyalines et les inhalations sévères. Le cathétérisme artériel ombilical est actuellement la méthode de choix. Les Pa02 seront maintenues autant que possible entre 60 et 90 mmHg et vérifier toutes les 2 à 3 heures.

4°) Il faut remesurer la Pa02 après alcalinisation car celle-ci peut entrainer une modification brutale de la circulation pulmonaire et donner une ascension rapide de la Pa02.

5°) Le test d'hyperoxie peut être dangereux, il n'est pas nécessaire, il ne doit donc pas être systématique.

6°) Les apnées du très petit prématuré exigent la vigilance la plus rigoureuse,30 pour I00 d'oxygène suffisent entre les apnées; 35 ou 40 pour I00 sont dangereux lorsque le poumon est parfaitement normal, les Pa02 peuvent en effet atteindre I80 à 200 mmHg.

Par ailleurs l'expérience montre que le nombre des apnées ne diminue pas de ce fait, c'est donc un risque sans bénéfice.

Chaque apnée doit être ventilée au masque, il est imprudent de brancher le tube d'oxygène sur le masque. On utilisera le mélange de 30 pour 100 à l'intérieur de l'isolette grâce à un ballon antoexpansible.

7°) L'ophtalmoscopie quotidienne comme élément de surveillance de l'oxygénothérapie est certainement intéressante, elle demande beaucoup de temps à un ophtalmologiste entrainé, peu de centres néonataux peuvent actuellement en bénéficier. Par contre le contrôle hebdomadaire des prématurés ayant reçu de l'O2 à haute concentration est indispensable et doit absolument être fait dans tous les centres. Certes, il est trop tard lorsque l'on constate les différents stades de la phase active, mais les rares cas de rétinopathies sont des échecs graves dont la connaissance permet de corriger les fautes commises.

Comme il a été dit tout au long beaucoup d'incertitudes demeurent; quelques points chauds sont aigrement débattus dans la littérature.

Le cathétérisme artériel ombilical est une méthode qui comporte des dangers (Larroche (22)). Certains peuvent encore prôner la méthode empirique et guider l'oxygénothérapie sur la cyanose selon le principe d'abaisser la concentration jusqu'à l'apparition de la cyanose puis de remonter de 10 pour 100 (Auld (7)).

Les deux méthodes demandent une grande expérience non seulement du personnel médical mais du personnel infirmier et doivent se compléter l'une l'autre.

Enfin l'attention est actuellement attirée sur les effets nocifs de l'hyperoxie dans d'autres territoires vasculaires, en particulier au niveau du cerveau, Kennedy (I8) et du rein, Lockett (23).

Le souhait inlassablement répeté est la réalisation d'une méthode d'enregistrement continu de l'oxygénation permettant de contrôler toutes les variations.

En attendant le problème quotidien des obstétriciens et des pédiatres consiste à réserver les places peu nombreuses en centres de réanimation bien équipés aux nouveaux nés dont l'état va nécessiter une oxygénation difficile et d'éviter de les encombrer de toutes sortes de détresses transitoires. Le problème n'est lui non plus pas simple.

C O N C L U S I O N S

L'oxygène à la période néonatale est utilisé depuis fort longtemps, mais les méthodes d'administration ont considérablement changé.

A la suite de la démonstration en I952 de la toxicité oculaire de l'oxygène, une période de restriction a succédé à un usage libre, cette restriction était basée sur le fait que les rétinopathies étaient observées très rarement lorsqu'une concentration de 40 % d'oxygène dans l'air ambiant n'avait pas été dépassée.

Puis il a été montré que cette restriction entrainait une augmentation de la mortalité et de la morbidité dans la maladie des membranes hyalines:

- une oxygénation contrôlée par la surveillance des pressions partielles d'oxygène dans le sang artériel est actuellement généralisée.

Le but de ce travail est de faire le point de la situation actuelle quant aux risques oculaires du prématuré, en effet ce risque n'est pas nul. A cela il faut reconnaitre deux ordres de raison :

- les unes tiennent aux incertitudes théoriques (seuil de Pa02 à ne pas dépasser, durée d'hyperoxie à ne pas dépasser, sensibilité individuelle)

- d'autres tiennent aux difficultés de la pratique quotidienne d'appliquer les mesures théoriques actuellement admises

(échec du cathétérisme artériel ombilical, apnées survenant après période de cathétérisation).

Cinq observations ont été recueillies dans deux services parisiens pendant une durée de cinq ans de fonctionnement.

L'analyse de ces observations permet de rappeler un certain nombre de difficultés pratiques et d'écueil de la politique d'oxygénation. La revue de la littérature anglo-saxonne récente corrobore nos résultats.

Un certain nombre de règles pour l'utilisation de l'oxygène chez le prématuré sont rappelées dans nos conclusions :

1°) La limite de sécurité des Pa02 semble être de I00 à I20 mmHg : des chiffres plus élevés ne sont tolérables que pendant quelques heures au maximum. Il faut donc prélever du sang artériel pour un contrôle chaque deux heures en microméthode à la phase aigue des détresses respiratoires.

2°) Le test d'hyperoxie systématique est abandonné car il provoque une hyperoxie très importante dont on ne peut affirmer l'inocuité, même si celle-ci ne dépasse pas trente minutes.

3°) Ne jamais dépasser 30 à 35 % de Fi02 (la limite qui était fixée à 40 % est trop élevée, elle permet des Pa02 de I80 à 200 mmHg lorsque le poumon est normal.
Les très petits prématurés apnéiques pour lesquels le contrôle artériel n'est plus possible, devront avoir une oxygénation de base qui ne dépassera pas 30 % et une ventilation manuelle au cours des apnées utilisant si possible le mélange ambiant.

En conclusion :

- L'oxygène est toujours dangereux, le risque de rétinopathie n'est jamais nul lorsqu'on y a recours.

Cependant seuls les très petits prématurés sont soumis à un risque important (le poids de naissance dans nos cinq observations a toujours été inférieur à I.300 grammes.

- Certes le contrôle ophtalmologique est dans sa forme classique un constat de lésion déjà établie, ce constat est cependant absolument indispensable pour contrôler la pratique quotidienne de l'oxygénation dans un centre de soins intensifs.

VU, le Président de Thèse,

Monsieur le Professeur MINKOWSKI

VU, le Doyen

M. le Professeur DELBARRE

VU et permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie,

Mr. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 AMIEL-TISON C. - COUCHARD M. - CRUMIERE C. et MINKOWSKI A. -
Le contrôle de l'oxygénation dans la maladie des membranes hyalines
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., I968, I3 : 236

2 ARANDA J.V. - SAHEB N. - STERN L. and AVERY M.E. -
Arteriel oxygen tension and retinal vasoconstriction in new born infants.
Amer. J. Dis. Child., I97I, I22 : I89

3 ASHTON N.B. - WARD B. and SERPELL G. -
Rôle of oxygen in the genesis fo retrolental fibroplesia
Brit. J. Ophtal., I953, 37 : 5I3

4 ASHTON N.B. - WARD B. and SERPELL G. -
Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplesia
Brit. J. Ophtal, I954, 38 : 397.

5 ASHTON N.B. and COOK C. -
Direct observations on the effect of oxygen on developing vessels.
Preliminary report. Brit. J. Ophtal, I954, 38 : 433.

6 ASHTON N.B. and PEDLER C.
Studies on developing retinal vessels . IX. Reaction of endothelial cells to oxygen.
Brit. J. Ophtal., I962, 46 : 247.

7 AULD P.A.M. -
Commentaries on oxygentherapy. II Use of oxygen in neonatal unib.
The J. of Pediatrics, I972, 80 : 3I7

8 AVERY M.E. and OPPENHEIMER E.H. -
Recent increase in mortality from hyaline membrane disease.
J. Pediat., I960, 57 : 553.

9 BAUM J.D. and BULPITT C.J. -
Retinal vasoconstriction in premature infants with increased arterial oxygen tensions
Arch. Dis. Child. I970, 45 : 350

I0 BAUM J.D. and TIZARD J.P.M. -
Retrolental fibroplesia : menagerent of oxygen therapy.
Brit. Med. Bull., I970, 26 : I7I

II CAMPBELL K. -
Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplesia.
A clinical approach. Med. J. Aust., I95I, 2 : 48.

I2 CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY
Oxygentherapy in the pre-terminfant
Canad. Med. Ass. J., I968, 99 : 564

I3 COGAN D.G. -
Development and senescence of human retinal vasculature
Trans. Ophtal. Soc. U.K., I963, 83 : 465

I4 CROSSE M.V. and EVANS P.J. -
Prevention of retrolental fibroplesia
Arch. Ophtal. (Chicago), I952, 48 : 83.

I5 de LEON A.S. - ELLIOTT J.H. and JONES D.B. -
The resurgence of retrolental fibroplesia
Pediat. Clin. N. Amer., I970, I7 : 309

I6 FRIEDENWALD J.S. - OWENS W.C. and OWENS E.U. -
Retrolental fibroplesia in premature infants III The pathology of the disease
Trans. Amer. Ophtal. Soc., I95I, 49 : 207

I7 GYLLENSTEN L.J. and HELLSTROM B.E.
Retrolental fibroplesia. Animal experiments - the effect of intermittently administered oxygen on the post natal development of the eyes in full term mice. A preliminary report.
Acta Paediat., I952, 4I : 577

I8 KENNEDY C. - GRAVE G.D. et JEHLE J.W. -
Effect of hyperoxia on the urebral circulation of the new born puppy.
Pediat. Res., I97I, 5 : 659

I9 KINSEY V.E. -
Retrolental fibroplesia
Arch. Ophtal. (Chicago), I956, 56 : 48I

20 KLAUS M. and MEYER B.P. -
Oxygen therapy for the new born
Pediat. Clin. N. Amer., I966, I3 : 73I

2I KOCH G. and WENDEL H. -
Comparaison of pH, Carbon Dioxide tension, standard bicarbonate and oxygen tension in capillary blood and in arterial blood during the neonatal period.
Acta Paediat., I967, 56 : I0

22 LARROCHE J.C. -
Umbilical catheterization : its complications. Symposium on artificial ventilation.
Paris I969, Biol. Neonate, I970, I6 : I0I

23 LOCKETT M.F. -
Effects of changes in pO2, pCO2 and pH on the total vascular resistance of perfused at kidneys
J. Physiol., I967, I93 : 67I

24 Mc. DONALD A.D. -
Cerebral pelsy in children of very low birth weight.
Arch. Dis. Child. I963, 38 : 579.

25 MOORE K.M. - SWANSTROM S. de LEON A.S. - ELLIOTT J.H. and STAHLMAN M. -
Retinopathy in prematurity.
Congrès de Pédiatrie de Vienne, I97I.

26 OWENS W.C. and OWENS E.U.
Retrolental fibroplesia in premature infants
Amer. J. Ophtal., I949, 32 : I

27 OWENS W.C. and OWENS E.U. -
Retrolental fibroplesia in premature infants. Studies on prophylaxis of disease - use of alphatocopherol acetate.
Amer. J. Ophtal., I949, 32 : I63I

28 PATZ A. - HOECH L.E. and de la CRUZ E. -
Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplesia. Nursery observations.
Amer. J. Ophtal., I952, 35 : I248.

29 PATZ A. - EASTHAM A. - HIGGENBOTHAM D.H. and KLEH T. -
Oxygen studies in retrolental fibroplesia. Production of the microscopic changes of retrolental fibroplesia in experimental animals.
Amer. J. Ophtal., I953, 36 : I5II

30 PATZ A. -
New role of the ophtalmologist in prevention of retrolental fibroplesia
Arch. Ophtal., I967, 78 : 565

3I PATZ A. -
Retrolental fibroplesia
Survey Ophtal., I969, I4 : 1

32 REESE A.B. -
Retrolental fibroplesia
Amer. J. Ophtal., I948, 3I : 623

33 REESE A.B. - KING M.J. and OWENS W.C.
A classification of retrolental fibroplesia
Amer. J. Ophtal., I953, 36 : I333

34 ROBERTON N.B.C. - GUPTA, J.M. - DAHLENBURG G.W. et TIZARD J.P.M.
Oxygen therapy in the new born
Lancet I968, 1 : I323

35 RYAN H. -
Retrolental fibroplesia, a clinico-pathologic study
Amer. J. Ophtal., I952, 34 : 329.

36 SILVERMAN W.A. -
What is the present status of retrolental fibroplesia. In Problems of neonatal intensive care units, report of the fifty-ninth Ross conference on pediatric research.
Lucey, J.F., ed., Colu bus, Ross Laboratories, I969, p. 57

37 SINCLAIR J.C. -
Prevention and treatment of the respiratory distress syndrome.
Pediat. Clin. N. Amer., I966, I3 : 7II.

38 SMITH C.A. -
Diagnosis and treatment : Use and misuse of oxygen in treatment of premature
Pediatrics, I964, 33 : lll

39 STAHLMAN M. -
Treatment of cardiovascular disorders of the new born
Pediat. Clin. N. Amer. I964, ll : 363

40 STRANG L.B. and MAC LEISH M.H. -
Ventilatory feilure and right to left shunt in new born infants with respiratory distress
Pediatrics, I96I, 28 : I7.

4I SZEWCYZK, T.S. -
Retrolental fibroplesia - Etiology and prophylaxis
Amer. J. Ophtal., I952, 35 : 30I

42 TERRY T.L. -
[illegible]ème prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath belind each crystalline lens
Amer. J. Ophtal., I942, 25 : 203.

43 TERRY T.L. -
Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants. II. Report of cases - clinical aspect.
Arch. Ophtal. (Chicago), I943, 29 : 36.

44 TERRY T.L. -
Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely III. Studies in development and regression of hyaloid artery and tunica vasculosa lentis.
Amer. J. Ophtal., I942, 25 : I409.

45 ZACHARIAS L. -
Retrolental fibroplesia. A survey
Amer. J. Ophtal., I952, 34 : I427

-:-:-:-:-:-:-